

# Item 149 : Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques : tumeurs à papillomavirus humain (HPV)

---

**Collège National des Enseignants de Dermatologie**

**Date de création du document    2010-2011**

## Table des matières

<b>I Diagnostic clinique.....</b>	<b>6</b>
<b>I.1 Lésions cutanées.....</b>	<b>6</b>
I.1.1 Verrues plantaires.....	6
I.1.2 Verrues vulgaires.....	6
I.1.3 Verrues planes communes.....	7
I.1.4 Épidermodysplasie verruciforme.....	7
<b>I.2 Lésions muqueuses.....</b>	<b>8</b>
I.2.1 Condylomes acuminés (CA).....	8
I.2.2 Condylomes plans.....	8
I.2.3 Néoplasies intraépithéliales.....	8
<b>I.3 Formes cliniques particulières.....</b>	<b>9</b>
I.3.1 Condylomes géants de Buschke-Loewenstein.....	9
I.3.2 Papulose bowénoïde.....	9
I.3.3 Situations particulières.....	9
<b>II Diagnostic différentiel.....</b>	<b>10</b>
<b>III Traitement.....</b>	<b>11</b>
<b>III.1 Traitement des verrues cutanées.....</b>	<b>11</b>
III.1.1 Traitement préventif.....	11
III.1.2 Traitements curatifs.....	11
<b>III.2 Traitement des condylomes.....</b>	<b>11</b>
III.2.1 Information du patient.....	11
III.2.2 Traitement préventif.....	12
III.2.3 Traitement curatif.....	13
<b>IV Situations particulières.....</b>	<b>14</b>
<b>IV.1 Grossesse.....</b>	<b>14</b>

<b>IV.2 Enfants.....</b>	<b>14</b>
<b>IV.3 Patients transplantés d'organe (item 127).....</b>	<b>14</b>
<b>Points essentiels .....</b>	<b>15</b>

## OBJECTIFS

- Diagnostiquer une tumeur cutanée, épithéliale ou mélanique bénigne : papillomes viraux cutanés et condylomes.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.

Les infections à papillomavirus humains (Human papillomavirus [HPV]) sont très fréquentes.

Les HPV sont responsables de lésions épithéliales cutanées ou muqueuses qui sont le plus souvent bénignes (verrues et condylomes), mais qui sont associées à certaines néoplasies (carcinomes cutanés au cours de l'épidermodysplasie verruciforme et carcinomes anogénitaux : cancer du col utérin principalement).

## PHYSIOPATHOLOGIE

### *Caractéristiques des HPV*

Définis par leur génotype (et non leur sérotype).

Plus de 120 génotypes de HPV sont actuellement caractérisés selon la séquence de leur ADN.

- soit réplication virale en profitant de la prolifération de la cellule hôte responsable d'un effet cytopathogène spécifique sur les kératinocytes (aspect de koïlocytes) (Figure 1) ;
- soit persistance à l'état latent sous forme épisomale d'ADN viral libre (infection latente, porteur sain) ;
- soit intégration dans le génome cellulaire avec un risque oncogène.

### *Durée d'incubation*

La durée d'incubation des HPV est mal connue et semble varier entre 3 semaines et plusieurs mois, en fonction du statut immunitaire de l'hôte.

### *Risque oncogène*

Certains HPV ont un risque oncogène :

- les HPV muqueux dits « à haut risque oncogène » (HPV16 et 18) peuvent être directement carcinogènes, mais le plus souvent d'autres facteurs carcinogènes sont nécessaires (tabac, immunosuppression pour les greffés d'organe et les patients infectés

par le VIH ; co-infection herpétique et tabac pour les muqueuses) ;

- les HPV cutanés associés à une maladie génétique rare : l'épidermodysplasie verruciforme (EV) (HPV5 et 8). Les radiations ultraviolettes participent en plus d'un état d'immunodépression à l'apparition de carcinomes épidermoïdes cutanés. Des tableaux proches de l'EV sont décrits chez les immunodéprimés (phénocopies d'EV).

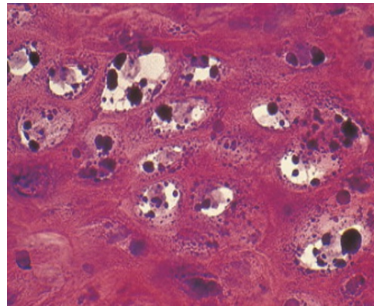
Tropisme exclusif pour les épithéliums malpighiens.

Très résistants au froid et à la chaleur et transmis par contact.

#### *Mode d'infection*

Infection des kératinocytes de la couche basale à l'occasion d'une effraction épithéliale avec évolution.

**Figure 1. Foyers de koïlocytes dans la couche granuleuse d'une verrue vulgaire type HPV2**



## ÉPIDÉMIOLOGIE

On distingue les infections à HPV cutanées et muqueuses.

#### *Verrues cutanées*

Prévalence de 7 à 10 % dans la population générale, en particulier chez les enfants scolarisés et les adultes jeunes.

Transmission favorisée par les microtraumatismes et la fréquentation des piscines et salles de sports (douches).

Certaines professions (bouchers, vétérinaires, abattoirs, poissonniers) sont plus exposées aux verrues des mains causées par un type spécifique (HPV7).

#### *Condylomes*

Incidence en constante augmentation dans tous les pays développés, touchant avec prédilection les 16–25 ans.

Portage asymptomatique d'HPV au niveau génital (en moyenne 25 % des femmes de moins de 25 ans).

Transmission sexuelle : l'IST la plus fréquente actuellement.

Transmission non sexuelle possible : contact avec des linges humides contaminés ou lors

de l'accouchement si la mère est porteuse de condylomes exposant l'enfant au risque de papillomatose laryngée (transmission périnatale).

*Cas particulier des immunodéprimés*

Infections à HPV plus fréquentes et plus agressives.

Greffés d'organe : augmentation d'incidence des verrues et des cancers de la peau corrélée à la durée et à l'intensité de l'immunodépression, justifiant un suivi dermatologique au long cours chez ces patients en raison du risque carcinogène.

Infection VIH : la prévalence des infections HPV cervicales et anales augmente avec l'immunodépression viro-induite qui aggrave la sévérité et la progression des néoplasies associées aux HPV (néoplasies cervicales, néoplasies anales).

## I DIAGNOSTIC CLINIQUE

---

### I.1 LÉSIONS CUTANÉES

#### I.1.1 Verrues plantaires

On distingue deux variétés :

- la myrmécie (HPV1) : la plus fréquente. C'est une verrue profonde, douloureuse à la pression, unique ou réduite à quelques unités. Elle est circonscrite par un épais anneau kératosique recouvrant partiellement la région centrale dont la surface kératosique est piquetée de points noirs (micro-hémorragies) (Figure 2) ;
- les verrues en mosaïque (HPV2) : la moins fréquente. Elle est non douloureuse et composées de multiples verrues se groupant en un placard kératosique (Figure 3).

Figure 2. Myrmécie plantaire (HPV1)

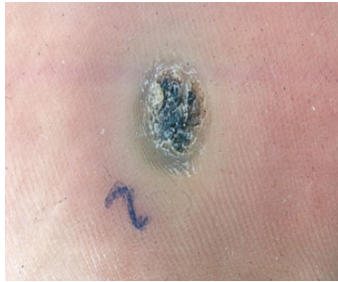


Figure 3. Verrues plantaires en mosaïque (HPV2)



#### I.1.2 Verrues vulgaires

Les verrues vulgaires communes (HPV2) sont localisées principalement à la face dorsale des mains et des doigts ; elles sont rarement palmaires. Elles forment des élevures de 3 à 4mm dont la surface hémisphérique ou aplatie est hérissée de saillies villosités kératosiques, parfois sillonnée de crevasses (Figure 4). Leur nombre varie de quelques unités à plusieurs dizaines et elles sont parfois confluentes.

Les verrues périunguéales et sous-unguéales peuvent donner lieu à des altérations unguéales (Figure 5).

**Figure 4. Verrue filiforme, multidigitée (HPV2)**



**Figure 5. Verrues vulgaires péri-unguéales (HPV2)**



Les autres localisations sont moins fréquentes (visage, cuir chevelu) où elles prennent l'aspect de verrues filiformes disposées autour des orifices ou criblant la région cervicale et barbue (auto-inoculation par le rasage).

### **I.1.3 Verrues planes communes**

Elles sont dues à HPV3.

Elles siègent avec prédilection sur le visage, sur le dos des mains et sur les membres ; petites papules jaunes ou chamois à surface lisse ou finement mamelonnée, disposées linéairement (strie de grattage) ou en nappes confluentes (Figure 6).

Elles persistent des mois ou des années mais peuvent régresser.

**Figure 6. Verrues planes (HPV3)**



### **I.1.4 Épidermodysplasie verruciforme**

Il s'agit d'une génodermatose rare caractérisée par :

- une susceptibilité à l'infection par des HPV cutanés spécifiques (HPV5 et 8) ;
- une infection cutanée chronique disséminée par ces HPV : lésions à type de verrues planes et lésions ressemblant au pityriasis versicolor ;
- un développement dès l'âge de 30 à 40 ans, de multiples carcinomes épidermoïdes cutanés sur les zones photoexposées.

## I.2 LÉSIONS MUQUEUSES

Le diagnostic de *condylomes* repose presque exclusivement sur l'examen clinique qui doit être complet à la recherche de localisations anales et génitales dans de bonnes conditions de lumière et sur une table d'examen gynécologique pour les femmes.

Pour les localisations génitales, l'examen sera complété par une colposcopie ou une péniscopie (application d'acide acétique à 5 %, suivi d'un examen à la loupe).

Pour les lésions anales, un examen proctologique complet (anuscopie) est effectué.

Une biopsie est rarement nécessaire. Elle s'impose en cas de :

- doute diagnostique ;
- présence de koïlocytes au frottis vaginal, qui oriente vers l'infection à HPV ;
- lésion suspecte : pour confirmer une néoplasie.

Des techniques de biologie moléculaire (hybridation in situ moléculaire, PCR) permettent le typage des HPV, en particulier des HPV oncogènes 16 et 18.

### I.2.1 Condylomes acuminés (CA)

Ce sont les classiques crêtes de coq, masses charnues hérissées de petites verrucosités kératosiques de 0,2 à 1cm plus ou moins profuses.

Leur nombre varie de quelques-unes à plusieurs dizaines.

### I.2.2 Condylomes plans

Ce sont des macules isolées, ou en nappes ou mosaïques, de couleur rosée, parfois invisibles à l'œil nu.

Elles sont mieux visualisées par l'application d'acide acétique pour apparaître blanches et bien limitées sur la muqueuse saine.

### I.2.3 Néoplasies intraépithéliales

Ce terme regroupe l'ensemble des lésions précancéreuses cutanées ou muqueuses associées, dans la grande majorité des cas, aux infections HPV avec lesquelles elles partagent les mêmes facteurs de risque épidémiologiques :

- la maladie de Bowen ;
- l'érythroplasie de Queyrat au niveau génital.



Elles peuvent évoluer vers un carcinome épidermoïde invasif.

Les néoplasies intraépithéliales cervicales (*cervical intraepithelial neoplasia* [CIN]) sont les précurseurs du cancer invasif du col utérin et sont classées selon la sévérité de la dysplasie en bas grade (CIN I), modéré (CIN II) et sévère (CIN III).

Les HPV16 et 18 sont associés aux dysplasies sévères ou modérées et aux carcinomes invasifs.

Il existe également des néoplasies intraépithéliales vulvaires (VIN), anales (AIN) ou du pénis (PIN) ; elles aussi associées à l'infection par ces mêmes HPV oncogènes.

### **I.3 FORMES CLINIQUES PARTICULIÈRES**

#### **I.3.1 Condylomes géants de Buschke-Loewenstein**

C'est une forme rare associée aux HPV6 et 11. D'aspect tumoral, cliniquement inquiétant mais bénigne à l'examen histologique.

#### **I.3.2 Papulose bowénoïde**

Elle se présente sous forme de multiples lésions papuleuses isolées ou confluentes, de couleur rose ou brunâtre, à surface lisse ou mamelonnée, parfois squameuse ou kératosique.

Elle est associée aux HPV16 et 18, et d'évolution chronique.

#### **I.3.3 Situations particulières**

##### ***Chez l'adulte***

##### ***Chez la femme***

Les condylomes vulvaires sont situés sur les grandes et petites lèvres, le clitoris, le vestibule.

Des formes extensives s'étendent au vagin, au périnée et à la région périanale (anuscopie). Cette dissémination potentielle impose un examen gynécologique et anal complet.

Il existe un risque, de très grande fréquence, de co-infection avec des HPV à haut risque oncogène et un risque de transformation maligne des condylomes cervicaux : dépistage par frottis cervical chez toutes les femmes en période d'activité génitale, en particulier celles qui sont exposées aux facteurs de risque des IST.

La colposcopie avec application d'acide acétique et/ou de Lugol permet de reconnaître les caractères d'un condylome plan et de diriger la biopsie sur une zone suspecte.

Les techniques de biologie moléculaire (hybridation moléculaire, PCR) permettent le typage des HPV, en particulier HPV oncogènes 16 et 18.

#### *Chez l'homme*

Le siège de prédilection est la face interne du prépuce, le sillon et le frein balano-prépuce, plus rarement le gland et le fourreau de la verge.

La localisation urétrale est limitée au méat, mais l'urétroscopie ne peut se justifier qu'en cas de récurrences fréquentes ou de localisation sur le versant intra-urétral.

#### *Chez l'enfant*

Les condylomes sont le plus souvent dus à une contamination manuportée à partir de verrues vulgaires ou à partir de linges domestiques.

Ils font discuter un risque de maltraitance.

## **II DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL**

---

Devant une verrue plantaire, il faut éliminer :

- un durillon ;
- une cicatrice fibreuse ;
- un granulome à corps étranger.

Les verrues périunguéales persistantes sont à distinguer d'une maladie de Bowen (carcinome in situ ) digitale.

Les condylomes acuminés doivent être différenciés :

- d'une hyperplasie physiologique des papilles de la couronne du gland ou d'une papillomatose vestibulaire vulvaire physiologique ;
- de syphilides secondaires végétantes ;
- d'une maladie de Bowen.

### III TRAITEMENT

---

Il faut savoir que :

- il n'y a pas de traitement spécifique des infections à HPV ;
- son objectif est la disparition des lésions macroscopiquement visibles.

Il faut informer le patient sur le risque de récurrence (environ 30 %) : après l'éradication des lésions, le virus persiste dans l'épiderme sain.

#### III.1 TRAITEMENT DES VERRUES CUTANÉES

La régression est le plus souvent spontanée et ne doit pas faire l'objet d'un acharnement thérapeutique, mais les verrues cutanées ne justifient pas pour autant l'abstention thérapeutique.

##### III.1.1 Traitement préventif

Il n'existe pas de traitement préventif hormis l'éviction des situations à risque : fréquentation des piscines et salles de sports (douches), contact avec des linges humides contaminés, expositions au soleil pour les patients immunodéprimés.

##### III.1.2 Traitements curatifs

###### *Destruction chimique par kératolytiques*

Elle est très utilisée car simple et non douloureuse, (préparations à base d'acide salicylique avec protection de la peau saine périphérique).

###### *Cryothérapie*

Elle consiste en l'application d'azote liquide après décapage au bistouri de la couche cornée : elle est douloureuse surtout pour les verrues palmaires, péri- et sous-unguéales.

###### *Laser CO2*

C'est une technique efficace mais onéreuse, nécessitant une anesthésie locale et pouvant laisser une cicatrice.

#### III.2 TRAITEMENT DES CONDYLOMES

##### III.2.1 Information du patient

Les méthodes de traitement doivent être adaptées au type lésionnel et à la localisation (cutanée ou muqueuse).

Le traitement est justifié en raison de leur transmission sexuelle.

Les condylomes sont le marqueur possible d'une infection par les HPV à risque oncogène (nécessité chez la femme d'un examen gynécologique),

Un comportement sexuel à risque n'est pas nécessaire pour développer des condylomes. Le délai d'incubation des HPV est très variable et les récurrences sont fréquentes (30 %).

Il faut dédramatiser et déculpabiliser le patient.

Il est nécessaire d'avoir un suivi évolutif des lésions (à 1 mois, puis tous les 3 mois jusqu'à guérison clinique).

Un examen de la partenaire est nécessaire.

### **III.2.2 Traitement préventif**

#### ***Vaccination***

La vaccination n'a qu'une efficacité préventive et doit être administrée avant toute contamination préalable. Elle est donc proposée avant tout rapport sexuel ou dans la première année d'activité sexuelle.

Depuis 2007, il existe un vaccin très efficace, remboursé à 65 %, sans effet secondaire, à base de VLP (virus like particles) à proposer à la jeune fille entre 14 et 23 ans. Deux vaccins sont disponibles soit bivalent, Cervarix (HPV16 et HPV18) ou tétravalent, Gardésil (HPV6, HPV11, HPV16 et HPV18).

Trois doses sont à administrer à 0, 2 et 6 mois.

#### ***Protection des rapports***

Lors du traitement des condylomes, il faut prévoir la protection des rapports pendant au moins la durée du traitement jusqu'à la guérison des deux partenaires.

#### ***Maladie sexuellement transmissible***

Elle nécessite d'examiner systématiquement le ou la partenaire, en sachant que l'incubation est éminemment variable, et que la fréquence du portage latent est très élevée, ce qui permet souvent de dédramatiser en quelque sorte la situation pour le couple.

Il faut rechercher une autre IST associée (présente dans 25 % des cas en moyenne) en particulier une sérologie VIH, syphilitique, virus de l'hépatite B (VHB), Chlamydia, ainsi que réaliser des prélèvements microbiologiques en cas d'urétrite ou de vulvovaginite

associée.

Un dépistage systématique des CIN est préconisé pour assurer la prévention du cancer du col : frottis cervical tous les 2 ou 3 ans et en cas de dysplasie, même mineure, colposcopie et, si nécessaire, biopsie dirigée sur les zones suspectes mise en évidence par l'application d'acide acétique (solution à 5 %) ou de Lugol.

### **III.2.3 Traitement curatif**

#### ***Cryothérapie***

Elle est réalisée par l'application d'azote liquide et a l'inconvénient d'être douloureuse.

#### ***Électrocoagulation***

Elle s'effectue sous anesthésie locale et permet soit la destruction des lésions, soit un prélèvement pour une analyse histologique.

#### ***Laser CO2***

Cette technique est efficace mais onéreuse. Elle nécessite une anesthésie locale et laisse souvent une cicatrice.

#### ***Podophyllotoxine à 5 % (Condyline, Wartec)***

Il s'agit d'une résine naturelle, s'utilisant en application locale, indolore.

Protocole : 1 application matin et soir 3 fois par semaine jusqu'à guérison.

Contre-indication : grossesse et enfant.

#### ***Imiquimod (Aldara)***

Il s'agit d'un traitement non destructeur, immunomodulateur, capable d'induire, par la cellule hôte, la synthèse de cytokines aux propriétés antivirales (IFN gamma, TNF et IL-1, 6, 8 et 12...). Cette molécule, conçue pour l'application locale, peut provoquer une irritation. Pas de contre-indication durant la grossesse.

Protocole : 1 application 3 fois par semaine pendant 16 semaines.

## **IV SITUATIONS PARTICULIÈRES**

---

### **IV.1 GROSSESSE**

Les condylomes sont plus exubérants au cours de la grossesse.

La transmission materno-fœtale des HPV est soit directe, par contact entre les lésions maternelles et le fœtus, soit indirecte, par voie transplacentaire.

Les transmissions materno-fœtales sont rarement à l'origine de lésions cliniques. Elles sont responsables des papillomatoses laryngées de l'enfant (HPV6 et 11).

Elles ne justifient pas le recours systématique à une césarienne.

Le traitement des condylomes sera idéalement réalisé au début du 3e trimestre par laser CO2 ou cryothérapie, et éventuellement renouvelé en cas de récurrence dans les semaines précédant l'accouchement.

### **IV.2 ENFANTS**

Le traitement des verrues ne doit jamais être agressif.

Sur le plan préventif, des soins d'hygiène simples au sein d'une famille ayant un enfant atteint permettent d'éviter une dissémination intrafamiliale (remplacer les bains par des douches courtes, utiliser des serviettes de toilette individualisées...). Il peut être proposé d'appliquer, sur la surface des verrues, un vernis incolore pendant les jours de piscine ou de séances de sport faits pieds nus.

La présence de condylomes anogénitaux pose un problème difficile : discuter la possibilité de sévices sexuels (signalement au procureur de la République après concertation multidisciplinaire : pédiatre, protection maternelle et infantile [PMI], assistante sociale, médecin de famille).

### **IV.3 PATIENTS TRANSPLANTÉS D'ORGANE (ITEM 127)**

Il s'agit de patients à haut risque d'infection à HPV, qui nécessitent un suivi dermatologique au long cours en raison du risque carcinogène.

Une surveillance dermatologique systématique annuelle est préconisée, en association avec une photoprotection rigoureuse.

## **POINTS ESSENTIELS**

---

- **Plus de 120 génotypes d'HPV actuellement connus, 20 d'entre eux ont un tropisme génital dont certains (HPV16/18) ont un potentiel oncogène bien documenté dans le cancer du col de l'utérus.**
- **Les infections génitales à HPV sont une des IST les plus fréquentes dans les pays développés en raison des formes latentes.**
- **Le dépistage systématique par frottis des infections HPV cervicales assure la prévention du cancer du col.**
- **L'infection VIH et l'immunodépression augmentent la prévalence des infections HPV, la sévérité des récurrences, la progression des néoplasies intraépithéliales.**
- **Le diagnostic positif des infections HPV repose sur la clinique ; celui des infections génitales infracliniques sur le frottis, l'acidoréaction et la colposcopie/biopsie.**
- **Le traitement des verrues cutanées n'est pas consensuel : leur régression spontanée écarte les traitements agressifs. Les mesures thérapeutiques seront adaptées au type clinique et à la localisation.**
- **Le traitement des condylomes doit être adapté aux formes cliniques et à la localisation ; les récurrences fréquentes imposent un suivi médical à 6 mois.**
- **La présence de verrues anogénitales impose la recherche d'une IST associée et l'examen du partenaire.**
- **Depuis 2007, mise à disposition d'une vaccination préventive des infections à HPV6, 11, 16 et 18.**